

研究種目：基版研究 C

研究期間：2007～2010

課題番号：19591815

研究課題名（和文） 糖尿病・高血圧モデルにおけるスタチンの血管内皮保護作用に及ぼす麻酔薬の影響

研究課題名（英文） Effects of anesthetics on statin-induced endothelial protection in diabetic and hypertensive rat.

研究代表者 小川 幸志 (OGAWA KOJI)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30204077

研究代表者の専門分野：麻酔科学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：スタチン、糖尿病、血管内皮細胞、一酸化窒素

1. 研究計画の概要

本研究では動脈硬化モデルとして自然発症型糖尿病および高血圧ラットを用い、スタチンの短期的および長期投与による内皮機能改善作用に及ぼす麻酔薬（セボフルラン、イソフルラン、プロポフォール、チオペンタール）の影響を比較し、その機序を解明する。

2. 研究の進捗状況

1) 糖尿病ラットとその対照ラット（非糖尿病ラット）を用い、摘出大動脈の輪状標本作製し、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応を比較検討した。糖尿病ラットでは非糖尿病ラットに比べ、アセチルコリンによる血管弛緩反応が減弱していた。シンバスタチンスタチン 10^{-5} M 存在下では、糖尿病ラットにおける内皮依存性弛緩反応減弱は部分的に回復したが、非糖尿病ラットでは内皮依存性弛緩反応に影響を与えなかった。このスタチンの作用機序を検討するため、両ラットの大動脈内皮細胞を培養し、一酸化窒素 (NO) 指示薬である DAF-AM を用いて NO 産生量を測定した。ブラジキニン刺激により内皮細胞からの NO 産生量が増加したが、糖尿病ラットでは非糖尿病ラットに比べ、NO 産生量は低下していた。でこの改善は NO 産生の増加を伴っていた。シンバスタチン 15 分間の前処置により糖尿病ラットでの NO 産生量減少は回復した。この結果は血管張力の結果と一致するものであり、スタチン急性投与は糖尿病ラットでの障害された NO 産生機能を改善させることが明らかとなった。

2) スタチンのこの内皮機能改善作用をさらに詳しく検討するため、培養内皮細胞を用い、

一酸化窒素合成酵素 (eNOS) タンパク量と mRNA を測定した。シンバスタチンは eNOS 発現量を増加させたが、eNOS-mRNA レベルには影響を与えなかった。スタチンは eNOS 転写後の過程に作用していることが示唆された。

3) さらに、スタチンの内皮作用に及ぼす揮発性麻酔薬セボフルランの影響を検討したところ、セボフルランは NO 産生増加を完全に抑制した。この抑制作用の機序を検索したところ、セボフルランは eNOS-mRNA レベルには影響を与えないが eNOS 発現量を抑制していることが明らかとなった。

3. 現在までの達成度

現時点では、スタチンによる内皮機能保護作用に及ぼす麻酔薬の作用としてはセボフルランのみの検討となっていることから、当初の予定よりはやや遅れている。その理由として培養細胞が感染を起こし、清浄化のため一時実験を中止せざるを得なかったためである。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、静脈麻酔薬であるプロポフォールについても検討を行い、セボフルランとの比較を行う予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1) Minonishi T, Ogawa K, Tokinaga Y, Negro T, Kimoto Y, Hatano Y: Different

ial vasodilation response to olprino
ne in rabbit renal and common caroti
d arteries. J Anesth 24; 61-66, 2010
査読有

- 2) Qi Feng, Ogawa K, Tokinaga Y, Ue
matsu N, Minonishi T, Hatano Y:
Volatile Anesthetics Inhibit Angiote
nsin II-induced Vascular Contraction
by Modulating Myosin Light Chain Ph
osphatase Inhibiting Protein, CPI-17
and Regulatory Subunit, MYPT1 Phosp
horylation. Anesth Analg 109; 412-41
7, 2009 査読有

[学会発表] (計4件)

- 1) Tange K, Tokinaga Y, Ogawa K, Hatano Y:
Sevoflurane inhibits the increase in
statin-Induced endothelial nitric
oxide synthase expression. 2009 Annual
Meeting of American Society of
Anesthesiologists 2009年10月17日 米
国ルイジアナ州ニューオーリンズ
- 2) Sugimoto K, Ogawa K, Tokinaga Y, Tange
K, Hatano Y: Simvastatin restores the
impaired endothelium-dependent
relaxation in diabetic rats. 2009
Annual Meeting of American Society of
Anesthesiologists 2009年10月17日 米
国ルイジアナ州ニューオーリンズ
- 3) 丹下 和晃、時永泰行、井上真理子、佐古
有希子、小川幸志、畑埜義雄: ウシ大動脈
内皮細胞における一酸化窒素 (NO) 産生量
に対するシンバスタチンの急性効果。2009
年8月17日 日本麻酔科学会第56回学術
集会、神戸市
- 4) 時永泰行、小川幸志、木本吉紀、楨野仁奈、
阪中容、畑埜義雄: シンバスタチンは糖尿
病における内皮依存性弛緩反応低下を回
復させる。2009年8月16日 日本麻酔科学
会第56回学術集会、神戸市